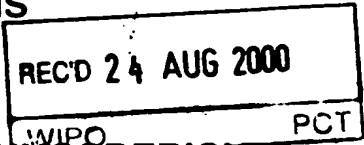


VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)





Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts K 2675	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/01350	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 05/05/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 05/05/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07K16/00		
Anmelder DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG ...et al		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 03/12/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 21.08.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Mennessier, T Tel. Nr. +49 89 2399 8687 

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-15 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-21 mit Telefax vom 31/07/2000

Zeichnungen, Blätter:

1/10-10/10 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

siehe Beiblatt

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
☒ Ansprüche Nr. 20 und 21.

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 20 und 21 (für die gewerbliche Anwendbarkeit) beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

siehe Beiblatt

- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-21
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-21
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-19
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

1). **Zitierte Dokumente**

Es wird auf die in dem internationalen Recherchenbericht zitierten, folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: *Journal of Immunology*, 152(11), 1994, 5368-74
- D2: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(15), 1995, 7021-5
- D3: *Journal of Immunology*, 154(9), 1995, 4576-82
- D4: *Molecular Immunology*, 32(17-18), 1995, 1405-12
- D5: *Journal of Molecular Biology*, 293(1), 1999, 41-56

Dokument D5 ist ein Schriftstück, dessen Veröffentlichungsdatum nach dem Anmeldetag der Anmeldung liegt. Darin werden die bivalenten bzw. tetravalenten Fv-Antikörper-Konstrukte der Erfindung beschrieben. Beide Erfinder sind in D5 genannt. Deswegen kann dieses T-klassifizierte Dokument für ein besseres Verständnis der Erfindung nützlich sein.

2). **Zur Sektion I**

- a) Es wurde unmöglich für die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde zu prüfen, ob das mit dem Schreiben vom 05.1.1999 eingereichte Protokollsequenz nicht über den Inhalt der Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.
- b) Daher wurde der Prüfung das Protokollsequenz in der ursprünglich eingereichten Fassung zugrunde gelegt.

3). **Zur Sektion III:**

Die Ansprüche 20 und 21 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

4). Zur Sektion V:

a) Neuheit (Artikel 33(2) PCT)

- (i) Dokumente D1 bis D4* beschreiben (a) bispezifische Fv-Antikörper-Konstrukte mit 4-variablen Domänen, die mit Peptidlinkern verbunden sind, (b) für solche Konstrukte kodierende Expressionsplasmide, und (c) Verfahren zur Herstellung solcher Konstrukte, wobei für die Peptidlinker kodierende DNAs mit für die vier variablen Domänen eines FV-Antikörper-Konstruktes kodierenden DNAs derart ligiert werden, daß die Peptidlinker die variablen Domänen miteinander verbinden, und das erhaltene DNA-Molekül in einem Expressionsplasmid exprimiert wird.

- * D1: siehe Seiten 5369-5370
- * D2: siehe Seiten 7021-7022
- * D3: siehe Seiten 4577-4578
- * D4: siehe Seiten 1406-1408

Die Peptidlinker weisen auf:

- 14 und 25 Aminosäuren in D1 (siehe Figur 1, Seite 5370),
- 5 und 15 Aminosäuren [Gly₄-Ser₁ und (Gly₄-Ser₁)₃] in D2 (siehe Figur 1, Seite 7022),
- 14 und 15 Aminosäuren in D3 [(Gly₄-Ser₁)₃] (siehe Figur 1, Seite 4578), und
- 15 Aminosäuren in D4 [(Gly₄-Ser₁)₃] (siehe Figur 1, Seite 1407)

- (ii) Aus keinem der Dokumente D1-D4 geht ein multivalentes F_v-Antikörper-Konstrukt hervor, die über die Peptidlinker 1, 2 und 3 miteinander verbunden sind, wobei die Peptidlinker 1 und 3 0-10 Aminosäuren aufweisen. Folglich kann der Gegenstand des Anspruchs 1 als neu gegenüber dem zitierten Stand der Technik angesehen werden. Gleiches gilt auch für die Gegenstände der Ansprüche 2-21 schon wegen ihres Rückbezuges auf Anspruch 1.

b) Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

- (i) Den bispezifischen scFv-Antikörper-Molekülen von D1-D4 ist es möglich, sich jeweils selbst zu falten, wobei sich eine V_L Domäne mit einer benachbarten, entsprechenden V_L -Domäne zusammenlagert. Durch die kurzen Peptidlinker 1 und 3 der scFv-Antikörper-Konstrukte der Erfindung wird dieser Nachteil vermieden. Damit ist es einem erfindungs-gemäßen scFv-Antikörper-Konstrukt möglich, sich mit anderen scFv-Antikörper-Konstrukten zusammenzulagern, wodurch 4 oder 8 variable Domänen enthaltende Fv-Antikörper-konstrukte entstehen, die mehrere Valenzen und Spezifitäten aufweisen. Damit beruht der Gegenstand des Anspruchs 1 auf erfinderischer Tätigkeit gegenüber dem zitierten Stand der Technik. Gleiches gilt für die Gegenstände des Ansprüche 2-13, 20 und 21, schon wegen ihres Rückbezuges auf Anspruch 1.
- (ii) Die Expressionsplasmide der Ansprüche 14-19 kodieren für bivalente Fv-Antikörper-Konstrukte mit 4 variablen Domänen, die zwei Peptidlinker "GG" und einen Peptidlinker, der entweder 12 ("GGPGS" + 7 zusätzliche Aminosäuren) oder 27 ($(G_4S_1)_4$ + 7 zusätzliche Aminosäuren) aufweist (siehe Dokument D5, Seite 42, rechte Spalte). Da zwei solcher Konstrukte (mit einer solchen Kombination von Peptidlinkern) sich zusammenfalten können, um stabile tetravalente Fv-Antikörper-Konstrukte mit 8 variablen Domänen zu gestalten, könnten diese wie im Anspruch 1 gekennzeichnete, bivalente Konstrukte erfinderisch angesehen werden. Folglich kann auch der Gegenstand der Ansprüche 14-19 als erfinderisch angesehen werden.

c) Gewerbliche Anwendbarkeit (Artikel 33(4) PCT)

- (i) Der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 1-19 scheint gewerblich anwendbar zu sein.
- (ii) Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 20 und 21 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-

Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

5). **Zur Sektion VII:**

- a) Im Widerspruch mit Zeilen 20 und 21 der Seite 9 der Beschreibung sind die vollständigen Nukleotid- und Proteinsequenzen der tetravalenten Fv-Antikörper-Konstrukte in Figur 6 nicht angegeben.
- b) Im Widerspruch mit dem letzten Satz des Beispiels 2 auf der Seite 10 der Beschreibung sind die Nukleotid- und Proteinsequenzen des tetravalenten Fv-Antikörper-Konstruktes in Figur 7 nicht gezeigt (siehe letzten Satz des Beispiels 2 auf der Seite 10). Eine Nukleotid- und Proteinsequenz wird nur für Fv-Antikörper Konstrukte mit vier variablen Domänen konstruiert (vgl. Fig 1). Kein Gen, das für ein tetravalentes Fv-Antikörper-Konstrukt kodiert, wird beschrieben.

6). **Zur Sektion VIII:**

- a) Fv-Antikörper-Konstrukte mit 8 variablen Domänen, d. h. **tetravalente** Konstrukte, die auch in der Anmeldung beschrieben werden, sind Dimere, die aus zwei Fv-Antikörper Konstrukten mit 4 variablen Domänen bestehen. Ein solches Fv-Antikörper-Konstrukt mit 8 variablen Domänen entsteht, wenn zwei unabhängige, (damit ist gemeint, daß diese Konstrukte mit keinem Peptidlinker verbunden sind) einzelkettige Fv-Antikörper-Konstrukte mit 4 variablen Domänen zusammenfalten (siehe auch D5, Seiten 43 und 44).

Kein Fv-Antikörper-Konstrukt mit 12 bzw. 16 oder mehr variablen Domänen

ist in der Anmeldung beschrieben. Zusätzlich ist in der Beschreibung nicht erklärt, wie ein solches Fv-Antikörper-Konstrukt hergestellt werden könnte.

Mit dem Wort "*Multivalentes*" umfaßt der beanspruchte Gegenstand Konstrukte, die mehr als 4 oder 8 variable Domänen enthalten. Folglich verstossen Ansprüche 1-13, 20 und 21 gegen die Erfordernisse des Artikels 6 PCT.

- b) Obwohl in den Ansprüchen drei Peptidlinker **1, 2 und 3** erwähnt werden, werden in den Figuren 3, 4, 5, 6, 9 und 10 Fv-Antikörper-Konstrukte mit 4 variablen Domänen, die zwei Peptidlinker 1 und einen mittleren Peptidenlinker **2 oder 3** enthalten, erwähnt. Auch wegen dieses Widerspruchs zwischen der Beschreibung und den Ansprüchen verstossen Ansprüche 1-14 sowie Ansprüche 21 und 22 gegen die Erfordernisse des Artikels 6 PCT. In diesem Zusammenhang scheint es, daß die Peptidlinker sollten nicht nur mittels Ziffern charakterisiert werden sollten.

Amtl. Aktenzeichen: PCT/DE99/01350
Unser Zeichen: K 2675 - hu / msl

Patentansprüche

1. Multivalentes F_v-Antikörper-Konstrukt mit mindestens vier variablen Domänen, die über die Peptidlinker 1, 2 und 3 miteinander verbunden sind, wobei die Peptidlinker 1 und 3 0-10 Aminosäuren aufweisen.
5
2. F_v-Antikörper-Konstrukt nach Anspruch 1, wobei die Peptidlinker 1 und 3 die Aminosäuresequenz GG aufweisen.
3. F_v-Antikörper-Konstrukt nach Anspruch 1 oder 2, wobei das F_v-Antikörper-Konstrukt bivalent ist.
10
4. F_v-Antikörper-Konstrukt nach Anspruch 3, wobei der Peptidlinker 2 11-20 Aminosäuren aufweist.
5. F_v-Antikörper-Konstrukt nach Anspruch 3 oder 4, wobei der Peptidlinker 2 die Aminosäuresequenz (G₄S)₄ aufweist.
15
6. F_v-Antikörper-Konstrukt nach Anspruch 1 oder 2, wobei das F_v-Antikörper-Konstrukt tetravalent ist.
20
7. F_v-Antikörper-Konstrukt nach Anspruch 6, wobei der Peptidlinker 2 3-10 Aminosäuren aufweist.
8. F_v-Antikörper-Konstrukt nach Anspruch 6 oder 7, wobei der Peptidlinker 2 die Aminosäuresequenz GGPGS aufweist.
25
9. F_v-Antikörper-Konstrukt nach einem der Ansprüche 1-8, wobei das F_v-Antikörper-Konstrukt multispezifisch ist.
- 30 10. F_v-Antikörper-Konstrukt nach Anspruch 9, wobei das F_v-Antikörper-Konstrukt bispezifisch ist.

31. Juli 2000

2

11. F_v-Antikörper-Konstrukt nach einem der Ansprüche 1-8, wobei das F_v-Antikörper-Konstrukt monospezifisch ist.
- 5 12. Verfahren zur Herstellung des multivalenten F_v-Antikörper-Konstruktes nach einem der Ansprüche 1-11, wobei für die Peptidlinker 1, 2 und 3 kodierende DNAs mit für die vier variablen Domänen eines F_v-Antikörper-Konstruktes kodierenden DNAs ligiert werden derart, daß die Peptidlinker die variablen Domänen miteinander verbinden, und das erhaltene DNA-Molekül in einem Expressionsplasmid exprimiert wird.
- 10 13. Expressionsplasmid, kodierend für das multivalente F_v-Antikörper-Konstrukt nach einem der Ansprüche 1-11.
- 15 14. Expressionsplasmid nach Anspruch 13, nämlich pDISC3x19-LL.
- 20 15. Expressionsplasmid nach Anspruch 13, nämlich pDISC3x19-SL.
16. Expressionsplasmid nach Anspruch 13, nämlich pPIC-DISC-LL.
- 25 17. Expressionsplasmid nach Anspruch 13, nämlich pPIC-DISC-SL.
18. Expressionsplasmid nach Anspruch 13, nämlich pDISC5-LL.
- 30 19. Expressionsplasmid nach Anspruch 13, nämlich pDISC6-SL.
20. Verwendung des multivalenten F_v-Antikörper-Konstruktes nach einem der Ansprüche 1-11 zur Diagnose und/oder Therapie von Erkrankungen.
- 35 21. Verwendung nach Anspruch 20, wobei die Erkrankungen virale, bakterielle oder Tumor-Erkrankungen sind.